

碩 士 學 位 論 文

5 - Amino- 2 H - 1, 2, 4 - Thiadiazole -
3 - one

유도체들의 합성에 관한 연구

忠南大學校 大學院

化學科 有機化學專攻

權 彞 恒

指導教授 趙 南 淑

1989年 2月

5 - Amino - 2 H - 1, 2, 4 - Thiadiazole -
3 - one

유도체들의 합성에 관한 연구

指導教授 趙 南 淑

이 論文을 理學碩士學位 請求論文으로 提出함

1989年 2 月

忠南大學校 大學院

化學科 有機化學專攻

權 彝 恒

058791

權彝恒의 理學碩士學位 請求論文을 認准함

1989年 2月

學位論文審査委員會

委員長 _____

委 員 _____

委 員 _____

忠南大學校 大學院

목 차

I. 서 론	1
II. 실 험	6
1. 기 기	6
2. 용 매 정 제	6
3. 합 성	7
(1) 1-benzoyl-5-methyl-2-thiobiuret	7
(2) 1-(0-chlorobenzoyl)-5-methyl-2-thiobiuret	7
(3) 1-(0-toluy1)-5-methyl-2-thiobiuret	8
(4) 1-benzoyl-2-thiobiuret	8
(5) 1-(0-toluy1)-2-thiobiuret	8
(6) thiobiuret	9
(7) 5-methyl-2-thiobiuret	9
(8) 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one	10
(9) 5-benzamido-2-methyl-1,2,4-thiadiazole-3-one	10
(10) 5-(0-methylbenzamido)-2-(0-toluy1)-1,2,4- thiadiazole-3-one	11
(11) 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one ...	11
(12) 5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one	12
III. 결 과 및 고 찰	13

IV. 결 론	33
V. 참고문헌	34
Abstract	37

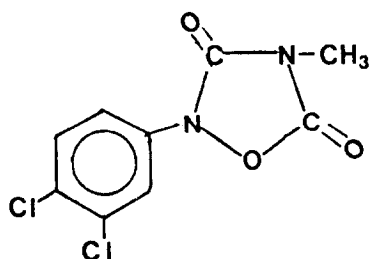
List of figures

Fig. 1.	H'NMR spectrum of 1-benzoyl-5-methyl-2-thiobiuret	19
Fig. 2.	IR spectrum of 1-benzoyl-5-methyl-2-thiobiuret	19
Fig. 3.	H'NMR Spectrum of 1-(0-chlorobenzoyl)-5-methyl-2-thiobiuret	20
Fig. 4.	H'NMR Spectrum of 1-(0-toluy1)-5-methyl-2-thiobiuret	20
Fig. 5.	IR Spectrum of 1-(0-toluy1)-5-methyl-2-thiobiuret	21
Fig. 6.	H'NMR Spectrum of 1-benzoyl-2-thiobiuret	21
Fig. 7.	IR spectrum of 1-benzoyl-2-thiobiuret	22
Fig. 8.	H'NMR Spectrum of 1-(0-toluy1)-2-thiobiuret	22
Fig. 9.	IR spectrum of 1-(0-toluy1)-2-thiobiuret	23
Fig.10.	H'NMR Spectrum of thiobiuret	23
Fig.11.	IR Spectrum of thiobiuret	24
Fig.12.	H'NMR Spectrum of 5-methyl-2-thiobiuret	24
Fig.13.	H'NMR Spectrum of 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one	25
Fig.14.	IR Spectrum of 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one	25

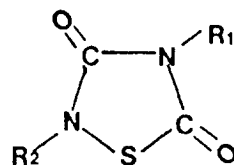
Fig.15.	C ¹³ NMR Spectrum of 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one	26
Fig.16.	H ¹ NMR Spectrum of 5-benzamido-2-methyl-1,2,4-thiadiazole-3-one	26
Fig.17.	C ¹³ NMR Spectrum of 5-benzamido-2-methyl-1,2,4-thiadiazole-3-one	27
Fig.18.	IR Spectrum of 5-benzamido-2-methyl-1,2,4-thiadiazole-3-one	27
Fig.19.	H ¹ NMR Spectrum of 5-(O-methylbenzamido)-2-(O-toluy1)-1,2,4-thiadiazole-3-one	28
Fig.20.	C ¹³ NMR Spectrum of 5-(O-methylbenzamido)-2-(O-toluy1)-1,2,4-thiadiazole-3-one	28
Fig.21	H ¹ NMR Spectrum of 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one	29
Fig.22.	IR Spectrum of 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one	29
Fig.23.	C ¹³ NMR Spectrum of 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one	30
Fig.24.	H ¹ NMR Spectrum of 5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one	30
Fig.25.	C ¹³ NMR Spectrum of 5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one	31
Fig.26.	IR Spectrum of 5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one	31
Fig.27.	Mass Spectrum of 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one	32
Fig.28.	Mass spectrum of 5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one	32

I. 서 론

제초제로서 널리 알려진 methazole (I) [2-(3,4)-dichloro phenyl)-4-methyl-1,2,4-oxadiazole-3,5-dione]은 1,2,4-oxadiazole-3,5-dione 환의 두질소에 알킬, 알릴기가 치환된 화합물이다. 1,2,4-oxadiazole-3,5-dione 환의 산소를 성질이 비슷한 유황으로 치환시킨 1,2,4-thiadiazole-3,5-dione(II)의 두질소에 알킬, 알릴리가 치환된 유도체들도 제초활성이 있다고 알려졌다.¹⁻⁷⁾ 이러한 유도체들의 합성 및 제초활성 검토는 계속 특허로 보고 되고 있다.^{6,7)}



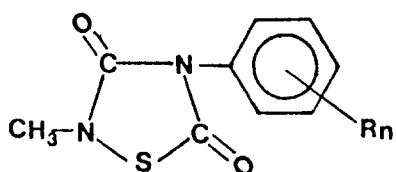
(I)



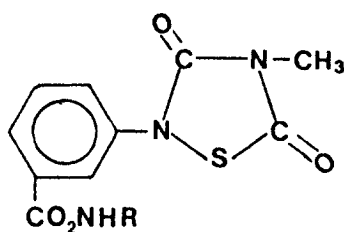
(II)

R₁ : oxazole 유도체
 fluorophenyl 유도체
 methyl, bromo, Nitro
 chlorophenyl 유도체
 benzodiazole 유도체
 (alkylcarbamoxyloxy)phenyl 유도체
 (alkylsulfonyl)phenyl 유도체
 R₂ : alkyl, haloalkyl, alkoxy,
 cycloalkyl, alkenyl

1,2,4-thiadiazole-3,5-dione 유도체인 2-methyl-1,2,4-thiadiazole-3,5-dione(Ⅲ)와 5-methyl-1,2,4-thiadiazole-3,5-dione(Ⅳ)가 1973년 독일의 W.Rohr과 A.Fischer에 의하여 처음으로 합성되었고^{1,8)} 4번과 2번위치에 알릴유도체가 치환된 화합물은 제초활성이 있다고 보고 되었다.^{2,3,6)}



(Ⅲ)



(Ⅳ)

$R_n : H$

$m-C_{1-4}$ alkylcarbamoyloxy

3,4-Cl

$m-O_2C NHCH(CH_2Cl)Et$

$m-CF_3$

$m-MeSO_2$

P- F

$R : Me$

Et

Pr

i-Pr

Bu

5-amino-1,2,4-thiadiazole-3-one (Ⅵ)은 1,2,4-thiadiazole-3,5-dione 환과 동일하면서 5 위치 탄소에 아미노기가 있다.

5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one 유도체는 1958년 K.Fre-

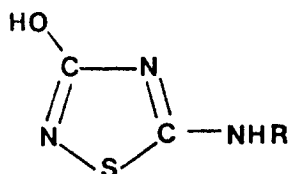
derick와 A.T. Sheila에 의해 처음 합성¹³⁾되었는데 그들은 이러한 화합물의 구조를 5-amino-2hydroxy-1,2,4-thiadiazole (V) 형태로 존재한다고 주장하였고 그로부터 4년 후인 1962년에 UV spectra를 통해 이러한 구조를 입증하였다.⁹⁾

한편 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one 화합물은 1978년 미국 특허로 처음 합성되었으며¹⁰⁾ 2번 위치에 ribofuranosyl, 2-deoxyribofuranosyl 유도체 및 그의 아실화합물들은 살균력이 있다고 보고되었다.^{10,11)} pyrazole의 질소에 아마이드기를 도입한 화합물은 벼에 해를 주지 않는 제초활성을 나타내며¹²⁾ 5번 탄소에 아마이드기를 아마이드로 변형시킨 pyrazole은¹³⁾ 대부분의 잡초에 광범위하게 제초 활성이 있다고 일본 특허들은 보고하고 있다.

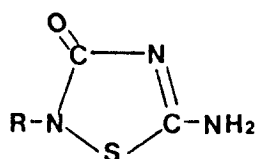
5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one 화합물은 제초활성을 나타내는 1,2,4-thiadiazole-3,5-dione과 같은 환을 가지고 있으며 그의 유도체가 살균력을 나타내고¹⁴⁾ pyrazole 화합물들에서 보여준 바와 같이 환의 옆가지에 아마이드 유도체들이 제초 활성을 가지므로 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one의 5번 위치에 아마이드 유도체 (VII) 들도 생리활성 내지는 제초 활성이 있으리라 기대된다. 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one 유도체로는 ribofuranosyl, 2-deoxyribofuranosyl 및 그 아실화합물만이 알려져 있다. 그러나 이들 화합물들은 대부분 특허로 보고되어 있고 그 합성법이 잘 알려져 있지 않아 그 화합물들의 구조

나 성질에 대한 연구가 거의 되어있지 않는 물질이기도 하다.

본 연구에서는 제초제로서 흔히 볼수 있는 니트로기, 할로젠 원소들로 치환된 벤젠 유도체들과 (할로)알킬 유도체들이 있는 1,2,4-thiadiazole-3-one-5-amide 화합물들을 1978년에 발표한 Revankar의 합성 방법을 이용하여 합성하고자 한다.



(V)



(VI)

R : phenyl

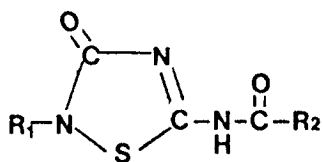
Me

R : ribofuranosyl

acyl ribofuranosyl

2-deoxyribofuranosyl

acyl-2-deoxyribofuranosyl



(VII)

R₁: H, CH₃,

R₂: substituted benzene

(halo)alkyl

5-arylamido-1,2,4-thiadiazole-3-one 유도체들은 먼저 치환기가 붙어 있는 benzoyl chloride와 potassium thiocyanate 그리고 urea 유도체를 반응시켜 N-aryl thiobiuret 유도체들을 합성한후 영기성 조건하에서 H_2O_2 를 이용하여 oxidative 환형을 하였으며 5-acetamido-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one 화합물은 먼저 환을 형성한후 아실화 시키는 방법을 택하였다.

5-(o-methyl benzamido)-2-(o-toluyyl)-1,2,4-thiadiazole-3-one과 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one은 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one에 과량의 o-toluyyl chloride 그리고 acetic anhydride 반응시켜 얻었다.

본 연구에서는 이렇게 합성한 유도체들의 생리활성 및 제초활성을 검토하고자 한다.

II. 실험

1. 기기

본 실험에서 사용한 ^1H -NMR은 Varian EM-360 A 모델로서 chemical shift는 TMS를 기준물질로 하여 ppm(δ) 단위로 표시했으며 IR은 JASCO A-1 모델과 perkin Elmer PE 283 모델을 사용하였으며 진동수는 Cm^{-1} 로 표시했다.

MASS는 shimadzu GC Mass Q. P-1000을, 그리고 Elemental Analyzer는 perkin Elmer Model PE 240 A를 사용했으며 융점은 electrothermal melting point apparatus Cat. No IA 6304와 Fischer-Johns melting point apparatus 2572 A를 보정하지 않고 사용했다.

Chemical balance는 shimadzu L-SM No 68053d를 사용하였고 수소이온 농도는 chemtrix Type 60 A를 사용하였다.

2. 용매 정제

본 실험에서 사용한 반응물과 용매를 가능한한 완전히 건조 시키기 위하여 아세톤은 Type 4A molecular sieve로 메탄올과 메탄올은 CaO로 아세토니트릴과 클로로 포름은 CaCl_2 로 n-헥산은 금속 나트륨 조각을 넣고 밤새 환류시킨 다음 단순 증류하여 얻었다. Benzoyl chloride(98%), o-toluoyl chloride(99%), o-chlorobenzoyl chloride(98%), HCl(36%), acetic acid(99%),

acetic anhydride(97 %), KSCN(99 %), urea(99 %), methyl urea (99 %), H_2O_2 (30 %), NaOH(93 %), sodium(95 %)는 구입한 시약용 시약을 정제하지 않고 사용했다.

3. 합 성

(1) 1-benzoyl-5-methyl-2-thiobiuret¹⁵⁾ (화합물 1)

250ml 아세톤에 23.32g (0.24mole)의 KSCN을 가열용해 시킨후 45~50℃에서 24ml (0.2mole)의 Benzoyl chloride를 1시간 30분 동안 서서히 적하 시킨다. 같은 온도에서 30분 동안 더 교반 시킨다. 반응 혼합물을 얼음속에서 냉각 시킨후 반응 부산물인 KCl과 여분의 KSCN을 여과한다.

여액에 methyl urea 14.8g (0.2 mole)을 첨가 시킨후 2시간 동안 환류 시킨다. 상온으로 냉각시킨후 미반응의 methyl urea를 여과한다. 여액을 냉장고에 보관하여 노랑색의 고체 생성물을 얻었다. MeOH로 재결정하여 24.5g (수율 53%)의 생성물을 얻었다.

m.p : 170 ~ 172℃

1H -NMR(DMSO- d_6) : 13.3, 11.3 and 7.5~8 (b, 3NH), 7.5~8(m, phenyl H), 2.7~2.8 (d, N-CH₃)

(2) 1-(o-chlorobenzoyl)-5-methyl-2-thiobiuret¹⁵⁾ (화합물 2)

화합물 1과 동일한 방법으로 반응시킨후 rotary evaporator를 이용하여 용매를 제거시킨 다음 $CHCl_3$ 에 용해시킨다. 물로 세척하여 미 반응의 methyl urea를 제거한다. $MgSO_4$ 로 건조 시킨후

CHCl_3 를 제거한다. 전개 용매로 Hexane:ethylacetate(3:1)을 이용하여 Column Chromatography로 생성물을 정제한다. MeOH로 다시 재결정하여 25.4% 수율로 생성물을 얻었다.

m.p: 128 ~ 130 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3)$: 11.8 ~ 12 and 8.8 ~ 9(b, 3NH), 7.5(s, phenyl H), 2.8(d, N-CH₃)

(3) 1-(o-toluy1)-5-methyl-2-thiobiuret¹⁵⁾ (화합물 3)

화합물 1과 동일한 방법으로 합성한후 MeOH로 재결정하여 48.6%의 수율로 생성물을 얻었다.

m.p: 154 ~ 157 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3)$: 12.6, 11.8 and 8.5(b, 3NH), 7.3 ~ 7.6 (m, phenyl H), 2.7 ~ 3.0(d, N-CH₃), 2.5(phenyl CH₃)

(4) 1-benzoyl-2-thiobiuret¹⁵⁾ (화합물 4)

화합물 1과 동일한 방법으로 합성한후 아세토니트릴로 재결정하여 40% 수율로 생성물을 얻었다.

m.p: 165 ~ 169 °C (문헌: 172 °C)¹⁵⁾

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 13.4 and 11.3 (b, 2NH), 5.5(b, NH₂), 7.3 ~ 8(m, phenyl H)

(5) 1-(o-toluy1)-2-thiobiuret¹⁵⁾ (화합물 5)

화합물 1과 동일한 방법으로 합성한후 MeOH로 재결정하여 41.7

%의 수율은 생성물을 얻었다.

m.p: 170 ~ 172 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3)$: 12.8 and 11.6(b, 2NH), 7.2 ~ 7.9(b, NH_2), 7.2 ~ 7.9(m, phenyl H), 2.5(s, phenyl CH_3)

(6) thiobiuret¹⁵⁾ (화합물 6)

5 방울의 C-HCl 을 혼합한 무수 MeOH 100ml 를 200ml 둥근 바닥 플라스크에 넣고 1-benzoyl-2-thiobiuret 5.5 g (0.025 mole) 을 가한 후 65 °C 를 유지하면서 24 시간 동안 교반, 환류시켰다. 반응이 완결된 후 rotary evaporator 를 이용하여 용매를 모두 증류하고 무수 n-Hexane 으로 부산물인 methyl benzoate 를 추출해 내었다. n-Hexane 에 녹지 않는 물질은 증류수에 가열 용해시키고 활성탄으로 처리한후 여과 하였다. 여액을 냉장고에 밤새 보관하여 석출된 고체를 모았다. 70 °C 정도의 물에 재결정하여 백색 고체인 생성물 1.43 g (수율 48 %) 을 얻었다.

m.p: 186 ~ 189 °C (문헌 : 189 ~ 192 °C)¹⁵⁾

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 9.3 ~ 9.7(d, NH_2), 8.7(b, NH), 6.5 (b, NH_2)

(7) 5-methyl-2-thiobiuret¹⁵⁾ (화합물 7)

화합물 6 과 동일한 방법으로 합성한후 70 °C 정도의 물에 재결정 하여 53.3 %의 수율로 생성물을 얻었다.

m.p: 198 ~ 200 °C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6 + \text{CDCl}_3)$: 9.3 ~ 9.7(d, NH_2), 8.7(b, NH), 6.7(b, NH),

2.7 ~ 2.8(d, N-CH₃)

(8) 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one^{10,16} (화합물 8)

50ml 둥근 바닥 플라스크에 3 g (0.025 mole) 의 thiobiuret
를 넣고 2 N NaOH 19ml 에 용해 시킨다. 0 °C를 유지하면서 교
반하고 30 % H₂O₂ 2.6ml (0.036 mole) 을 천천히 적하 시켰다.
적하후 0 °C에서 50 분 동안 더 반응 시켰다. 진한 염산을 가해
PH를 4.5로 산성화 시키니 백색고체가 생성되어졌다.
이것은 여과하고 찬물로 세척한후 뜨거운 물로 재결정하여 2.11 g
(수율 72.2 %) 의 생성물을 얻었다.

m.p: 220 °C (dec) (문헌 : 220 °C (dec))¹⁰

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 8.2(b, NH₂)

E.A: calcd, for C₂H₃N₃OS : C20.50 %, H2.58 %, N35.87 %, .

found : C20.51 %, H2.56 %, N35.90 %

(9) 5-benzamido-2-methyl-1,2,4-thiadiazole-3-one

(화합물 9) ^{10,16}

1-benzoyl-5-methyl-2-thiobiuret(화합물 1) 을 thiobiuret
환 형성 반응과 동일하게 반응하여 78 %의 수율로 생성물을 얻었
다. EtOH를 재결정하여 46.8 % 수율로 생성물을 얻었다.

m.p: 252 ~ 256 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 7.5 ~ 8.2 (m, phenyl H) , 3.05(s, N-CH₃)

E.A-calcd, for C₁₀H₉N₃O₂S : C 51.05 %, H3.83 %, N17.86 %, .

found: C50.45 %, H3.81 %, N17.59 %

(10) 5-(o-methylbenzamido)-2-(o-toluy1)-1,2,4-thiadiazole-3-one

5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole 1g (8.5×10^{-3} mole) 을 21ml 의 Pyridene 에 첨가한다. 이러한 Suspension 에 15 분동안 2.8 ml (2.1×10^{-2} mole) 의 o-toluy1 chloride 을 천천히 적하시킨 후 80 ~ 90 °C 에서 5 시간동안 교반한다. 반응이 완결된후 rotary evaporator 를 통하여 용매는 날려 보낸후 남아 있는 gel 상태의 여액에 2N HCl 용액 20ml 을 첨가하여 교반한다. 생성된 하얀색 고체를 여과한후 차거운 물과 ether 로 세척한다. Vacuum oven 을 이용하여 고체를 건조시킨후 EtOH 로 재결정하여 1.755 g (수율 58.3 %) 의 생성물을 얻었다.

m.p: 226 ~ 230 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.9 ~ 8.1 and 7.8 ~ 7.0(m, phenyl H)

2.6 and 2.3(s, CH_3)

(11) 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one(화합물 11)^{17,18)}

5-amino-1,2,4-thiadiazole-3-one 0.5g (4.3×10^{-3} mole)을 20 ml 무수 초산과 1.3ml (1.4×10^{-2} mole) 의 acetic anhydride와 혼합하여 100 °C 를 유지 하면서 2 시간 반응 시켰다. 혼합물을 냉각하여 석출된 고체를 모았다. 물로 재결정하여 0.77 g (수율 89%) 의 생성물을 얻었다.

m.p: 238 ~ 240 °C(dec)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.3(s, CH_3), 2.5(s, CH_3)

E.A: calcd for $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C 35.82 %, H 3.51 %, N 20.90 %

found : C 35.79 %, H 3.63 %, N 21.14 %

(12) 5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one (화합물 12)^{17,18)}

5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one 0.5 g (4.3×10^{-3} mole)

을 20ml 무수 초산과 0.42ml (4.5×10^{-3} mole) 의 acetic anhydride 와 혼합하여 90 °C 를 유지시키면서 약 30 분 동안 반응 시켰다. 혼합물을 냉각하여 석출한 고체를 모았다. 물로 재결정하여 0.31 g (수율 45.3 %) 의 생성물을 얻었다.

m.p: 210 °C(dec)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 2.2(s, CH_3), 11.5(b, 2NH)

E.A: calcd for $\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: C 30.19 %, H 3.17 %, N 26.40 %

found: c 30.11 %, H 3.35 %, N 26.62 %

Ⅲ. 결과 및 고찰

1-aryl-2-thiobiuret 유도체의 합성에 있어서는 Benzene 환에 있는 치환제의 영향에 의한 반응성의 차이는 크지 않지만 urea 유도체를 첨가시 methyl urea가 urea 보다 Table 1에서 보는 바와 같이 보다 좋은 수율로 합성할수 있었다. 입체 장애 효과로 수소가 2개 결합된 질소원자가 메칠기가 결합된 질소원자 보다 잘 carbonyl 기를 공격하지만 메칠기가 결합된 질소원자가 carbonyl 기를 공격하는 생성물도 부산물로 형성되므로 정제가 필요 하였다.

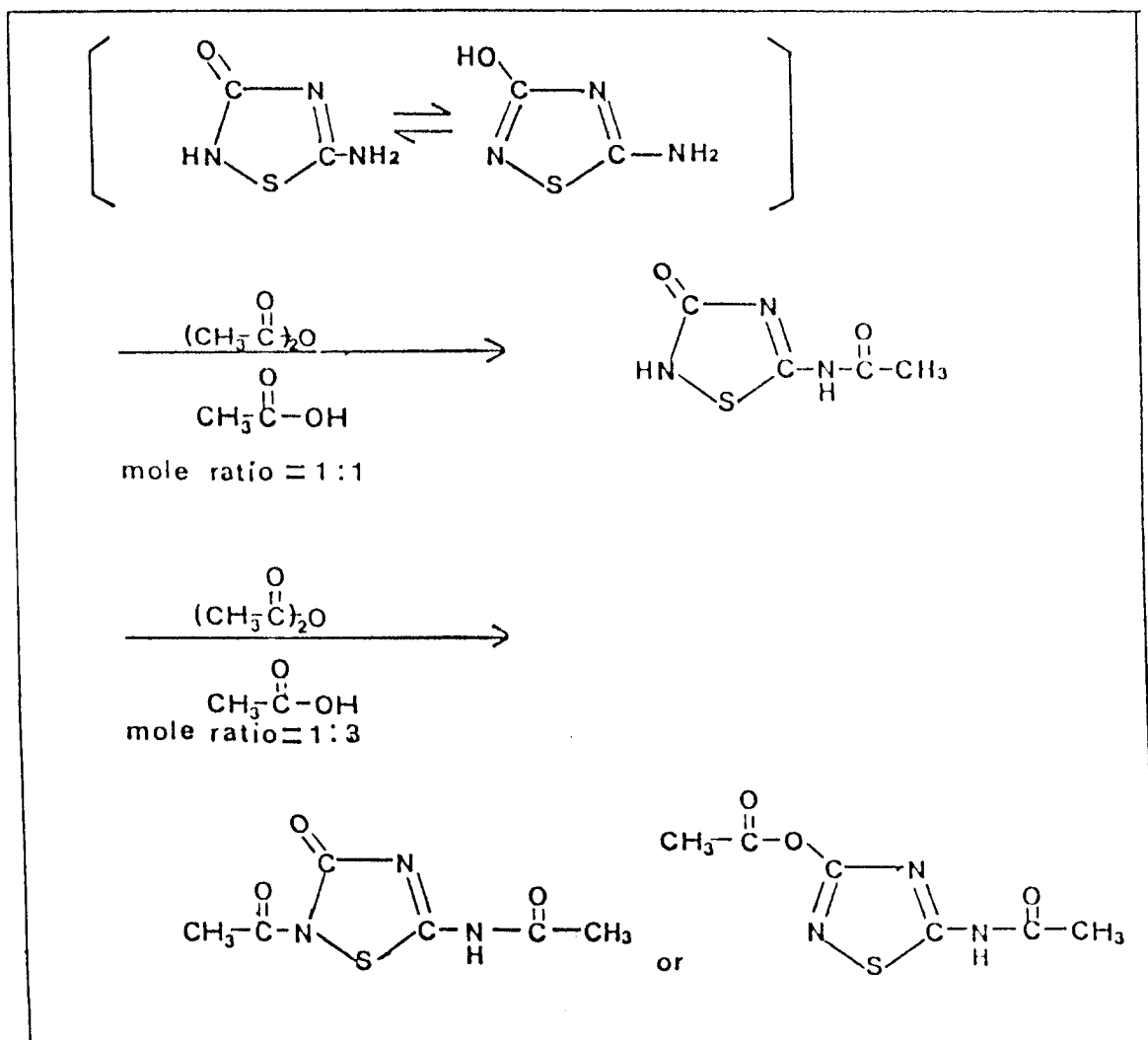
5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one은 미국 특허를 이용하여 H_2O_2 에 의한 환 형성 반응으로 합성하였고 이를 밀바탕으로하여 벤젠 유도체 들이 있는 5-amido-1,2,4-thiadiazole-3-one 화합물들을 같은 방법으로 합성 할려고 시도 하였다. 그러나 5-benzamido-2-methyl-1,2,4-thiadiazole-3-one(화합물 9) 만이 순수한 상태로 분리가 가능하였고 나머지 화합물은 여러가지 물질 들이 혼합되어 있는 상태로 나타나 정제가 필요하였다. 이러한 반응에 관해서는 아직까지 명확한 반응 Mechanism 이 제시된바 없기 때문에 최적의 반응 조건을 선택하기가 어려웠다. amide 결합 형성은 이러한 방법외에 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one을 acid anhydride와 반응시켜 형성하는 반응 경로로도 합성을 시도 하였다.

5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one은 2 번 위치와 5 번위

치에 있는 탄소에 결합된 아미노기의 질소 원자가 존재함으로
amide 형성 반응 위치는 두군데이다.

2번위치와 5번위치의 탄소에 결합된 질소원자의 아마이드 형성반
응은 acetic acid를 용매겸 촉매로 하여 acetic anhydride
와 반응시켜 얻었다.

Scheme 1.



Scheme I 에서 보는 바와 같이 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one 과 acetic anhydride 의 mole 비율을 1:1로 반응시켰을 경우 5번 탄소에 결합된 아미노기의 질소원자에 acetylation이 형성되지만 mole ratio를 1:3으로 하였을 경우, acetylation의 형성반응은 5번 탄소에 결합된 아미노기의 질소원자의 아마이드 형성은 단정적으로 말할수 있지만 2번 위치의 질소원자와 3번탄소에 결합된 산소가 경쟁적으로 반응에 참여 할수 있음을 여러 문헌에서 보고하고 있다. 9.13.19-21)

이러한 이유로는 H^1 -NMR에 있어서 2.5 ppm의 methyl peak와 thiadiazole 환의 방향성에 의한 안정화 때문이 아닌가 사료된다. 한편 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one 과 치환기가 있는 Benzoyl chloride 유도체와의 반응에 있어서 mole ratio가 1:1로 반응 시켰음에도 불구하고 선택적으로 한 위치에만 결합이 되는것이 아니라 반응 Mixture가 생성된 것으로 미루어 2번 위치와 5번 위치 탄소에 결합된 아미노기의 질소원자의 반응성은 거의 비슷한 것으로 사료된다.

이러한 결과들로 부터 알수 있는 것은 2번 위치와 5탄소에 결합된 아미노기의 질소원자의 반응 선택성을 높이기 위해서는 acid chloride 보다는 acid anhydride를 반응물로 사용함이 보다 바람직 하다고 생각되며 alkyl 기가 aryl기 보다는 반응성이 좋은 것으로 사료된다.

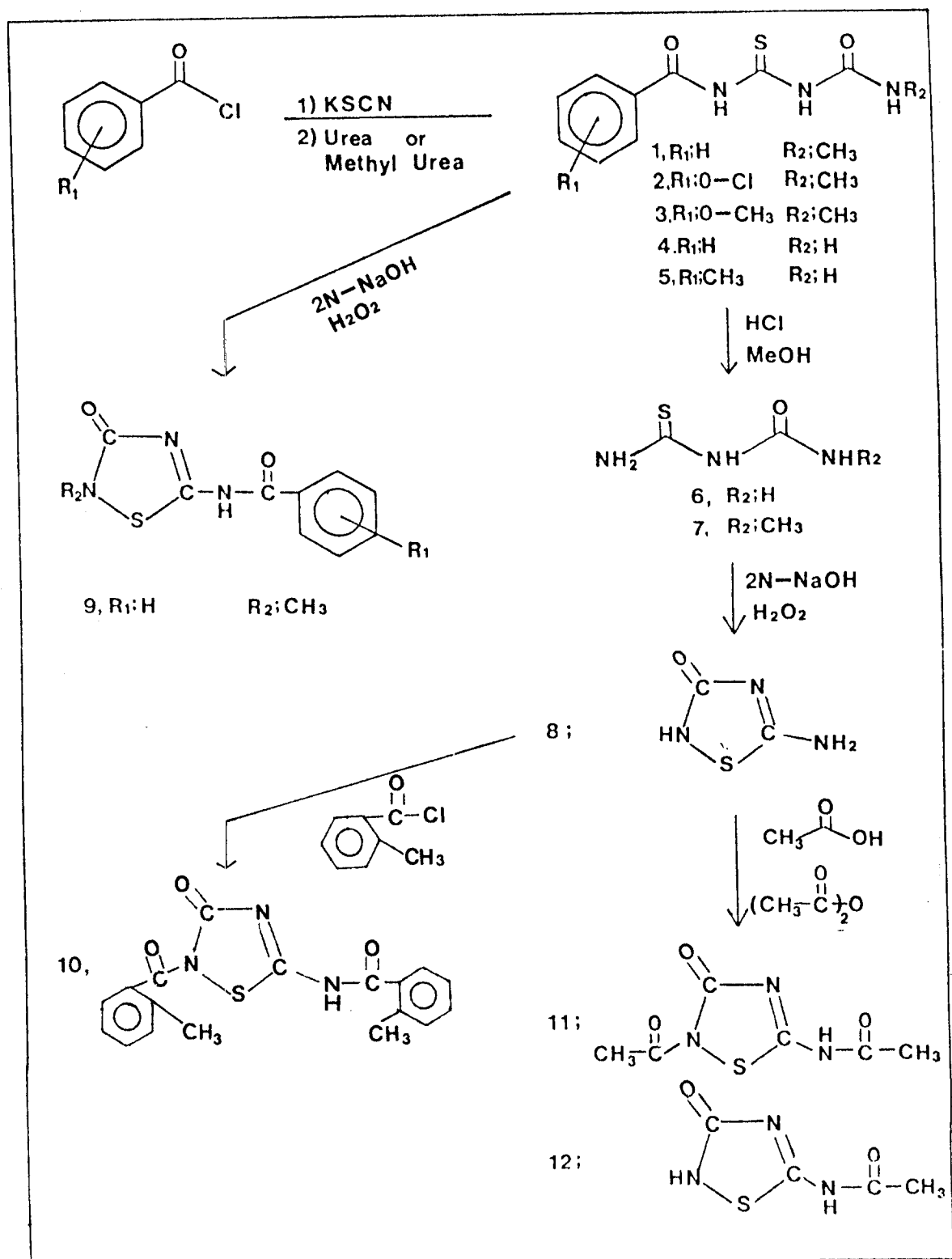
5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one 의 유도체와 그 반응 중간체들의 합성방법 수율, 융점, NMR data는 Table I 과 Scheme II 와 같다.

Table I

화합물	수율(%)	융점(°C)	$^1\text{H-NMR}(\delta)$	용 매
1	53	170-172	13.3-11.3 and 7.5-8(b, 3NH) 7.5-8(m, phenyl H), 2.7-2.8 (d, N-CH ₃)	DMSO-d ₆
2	25.4	128-130	11.8-12 and 8.8-9(b, 3NH) 7.5(s, Phenyl H), 2.8-2.9 (d, N-CH ₃)	DMSO-d ₆ + CDCl ₃
3	48.6	154-157	12.6-11.8 and 8.5(b, 3NH) 2.5(s, phenyl CH ₃), 7.3-7.6 (m, phenyl H), 2.7-3.0 (d, N-CH ₃)	DMSO-d ₆ + CDCl ₃
4	44.7	165-169	13.4 and 11.3 (b, 2NH), 5.5(b, NH ₂), 7.3-8 (m, phenyl H)	DMSO-d ₆
5	41.7	170-172	12.8 and 11.6(b, 2NH), 7.2- 7.9 (b, NH ₂), 7.2-7.9 (m, phenyl H), 2.5 (s, Phenyl CH ₃)	DMSO-d ₆
6	48.4	186-189	9.3-9.7(d, NH ₂), 8.7 (b, NH) 6.5 (b, NH ₂)	DMSO-d ₆

화합물	수율 (%)	융점(°C)	$^1\text{H-NMR}(\delta)$	용매
7	53.3	200-	9.3-9.7(d, NH_2), 8.7(b, NH) 6.7(b, NH), 2.7-2.8 (d, N-CH_3)	DMSO-d_6 + CDCl_3
8	72.2	220° (dec)	8.2 (b, NH_2)	DMSO-d_6
9	46.8	252- 256	7.5-8.2 (m, phenyl H), 3.05 (s, N-CH_3)	DMSO-d_6
10	58.3	226- 230	7.9-8.1 and 7.8-7.0 (m, phenyl H) 2.6 and 2.3 (s. CH_3)	DMSO-d_6
11	89	238- 240 (dec)	2.3 (s, CH_3), 2.5(s, CH_3)	DMSO-d_6
12	45.3	210°C (dec)	2.2 (s, CH_3), 11.5 (b, 2NH)	DMSO-d_6

Scheme II



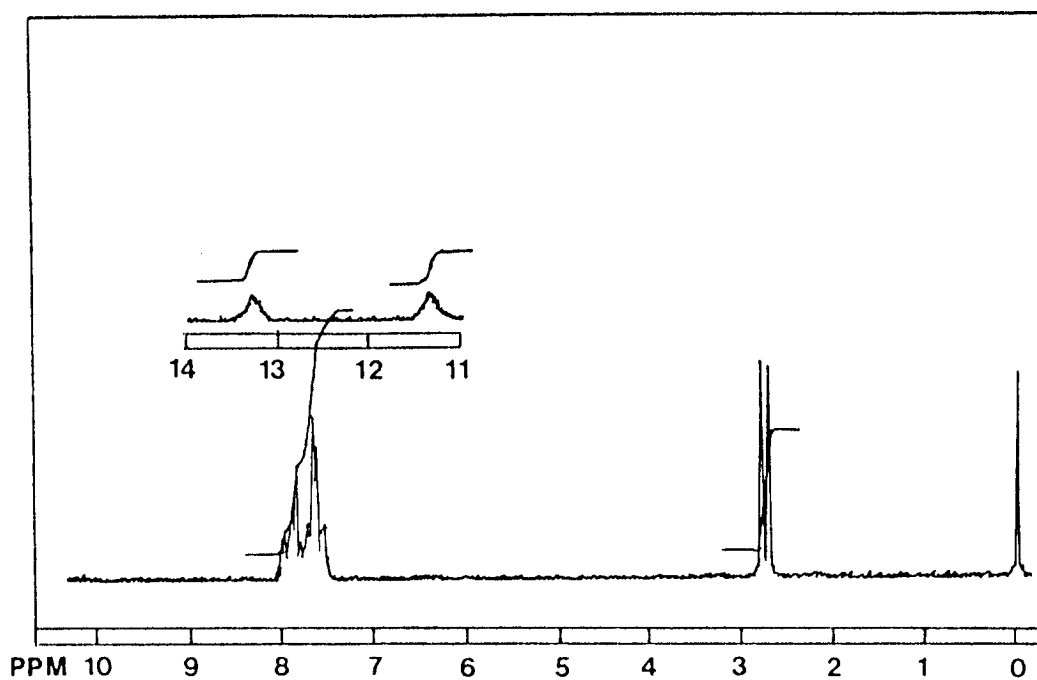


Fig. 1. ^1H NMR spectrum of l-benzoyl-5-methyl-2-thiobiuret

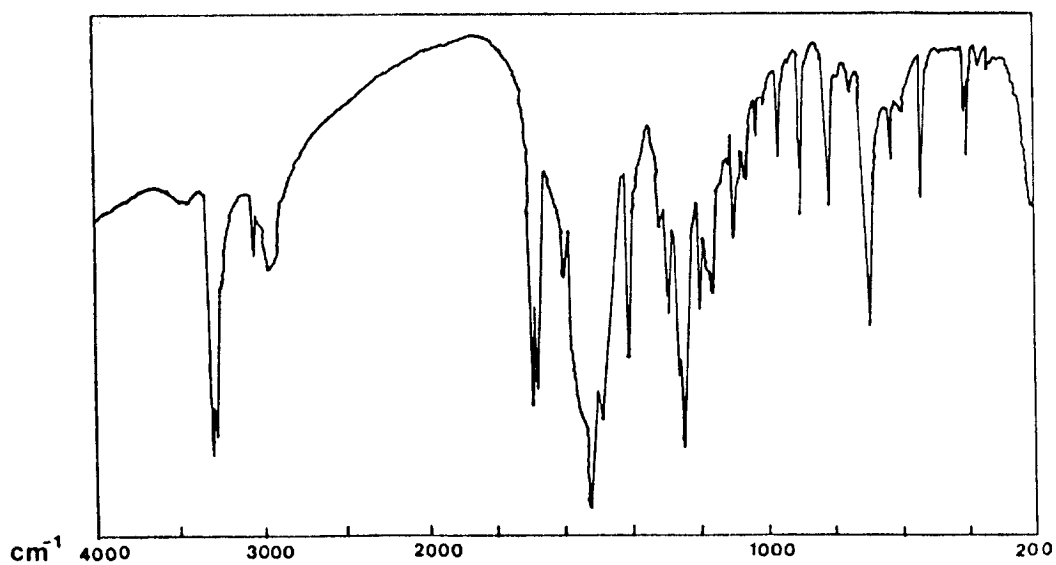


Fig. 2. IR spectrum of l-benzoyl-5-methyl-2-thio-biuret

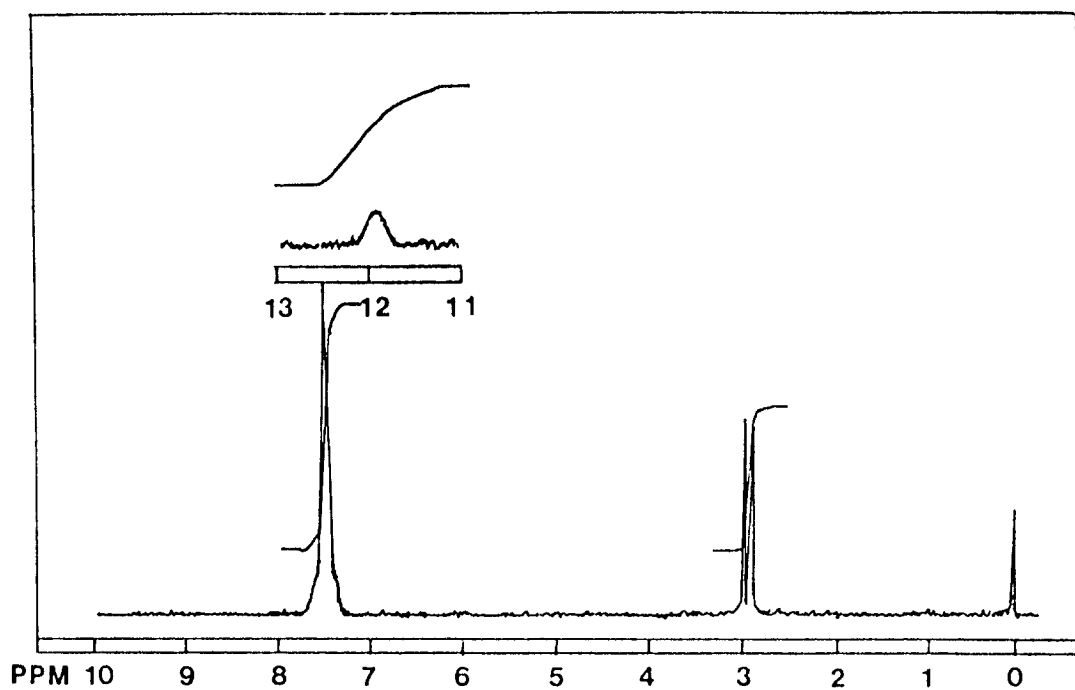


Fig. 3. ^1H NMR Spectrum of 1-(O-chlorobenzoyl)-5-methyl-2-thiobiuret

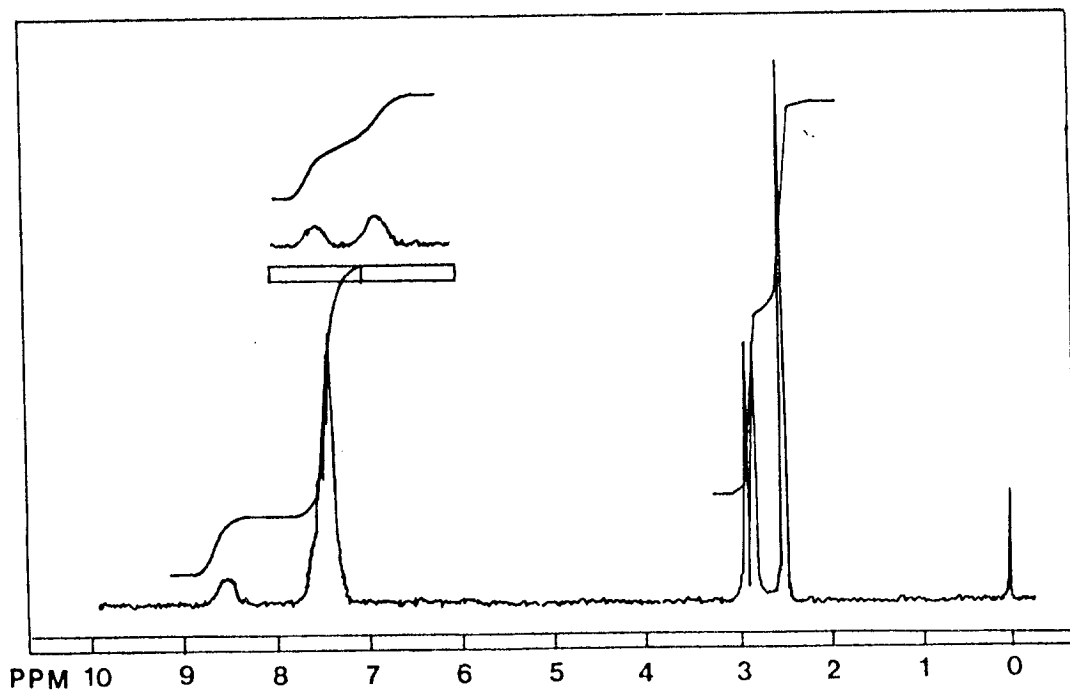


Fig. 4. ^1H NMR Spectrum of 1-(O-toluy1)-5-methyl-2-thiobiuret

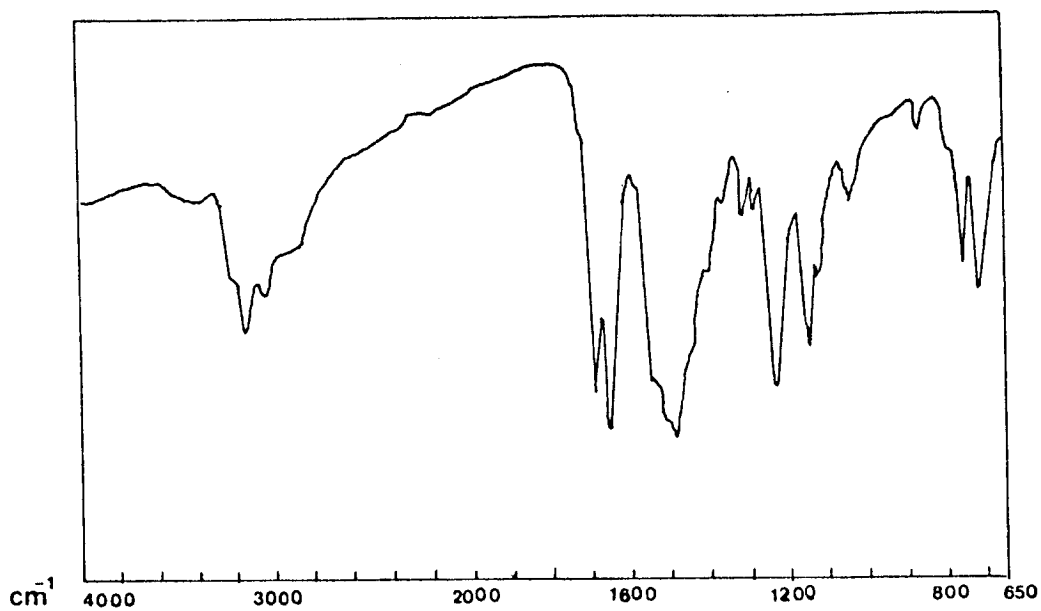


Fig. 5. IR Spectrum of 1-(O-toluy1)-5-methyl-2-thiobiuret

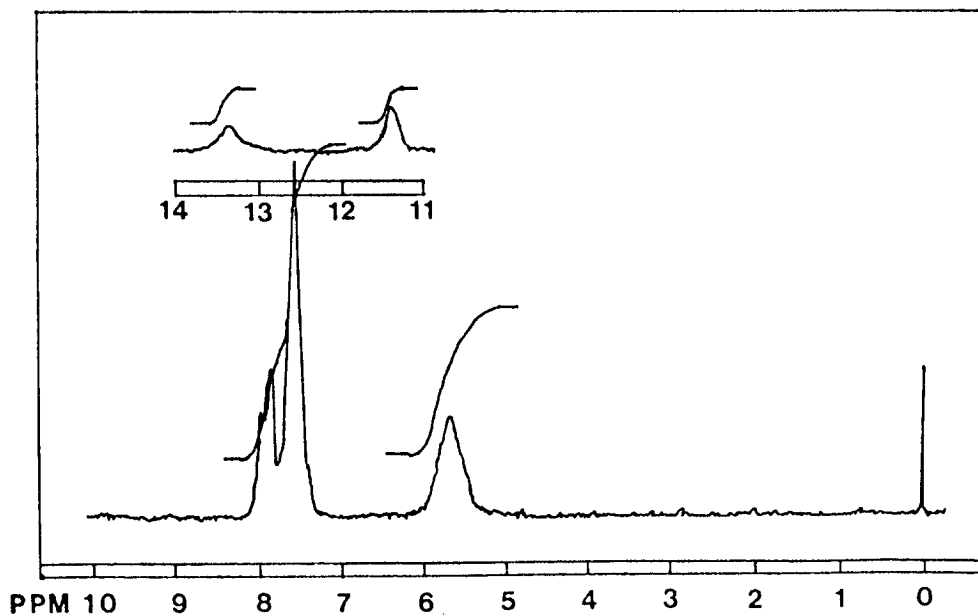


Fig. 6. H¹NMR Spectrum of 1-benzoyl-2-thiobiuret

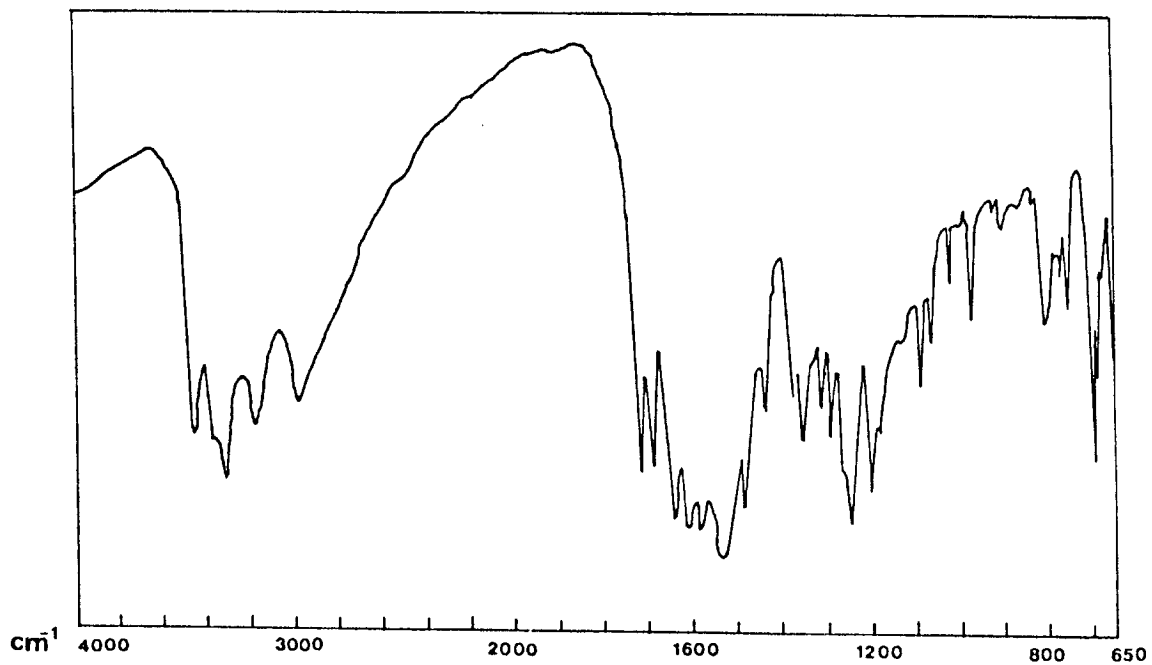


Fig. 7. IR spectrum of 1-benzoyl-2-thiobiuret

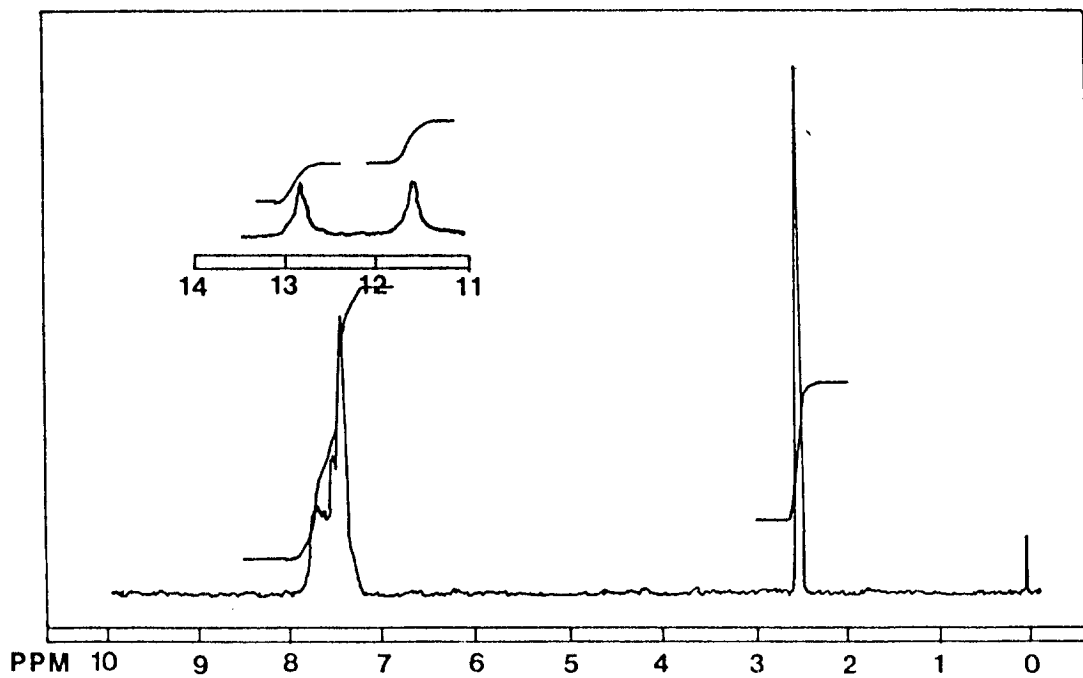


Fig. 8. ^1H NMR Spectrum of 1-(0-toluy1)-2-thiobiuret

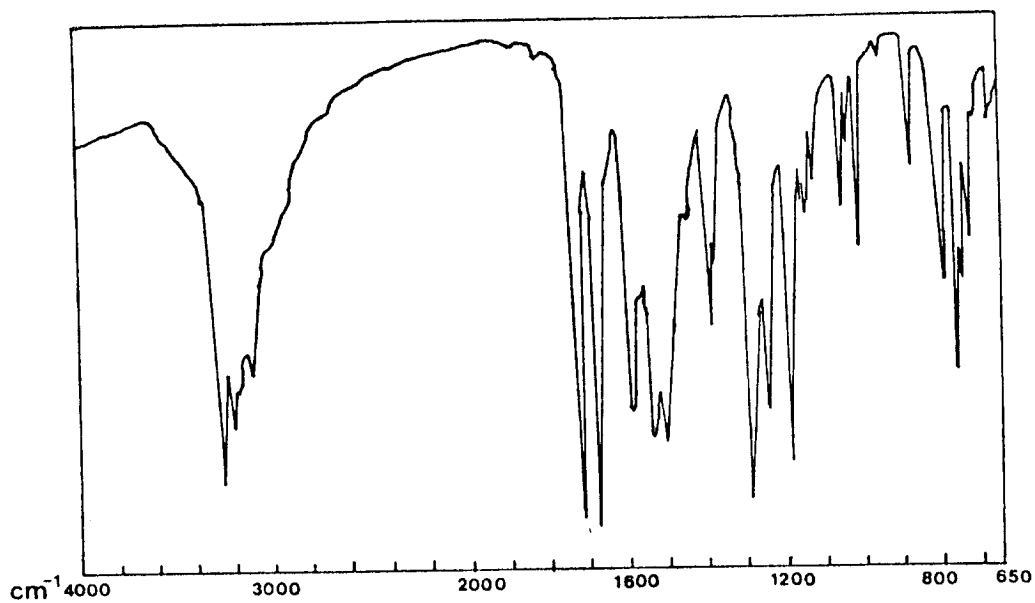


Fig. 9. IR spectrum of 1-(0-toluy1)-2-thiobiuret

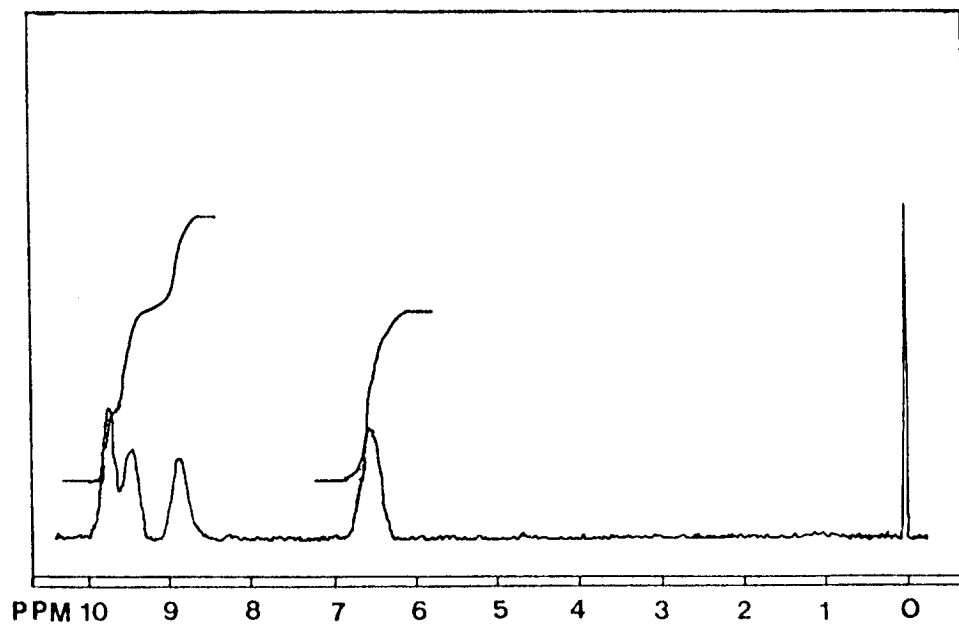


Fig.10. H¹NMR Spectrum of thiobiuret

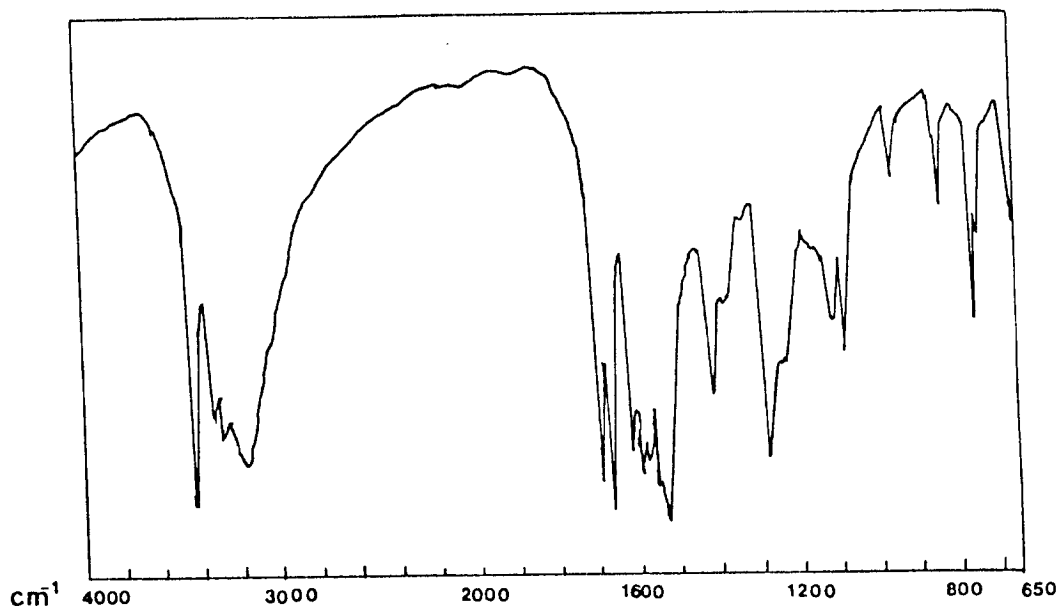


Fig.11. IR Spectrum of thiobiuret

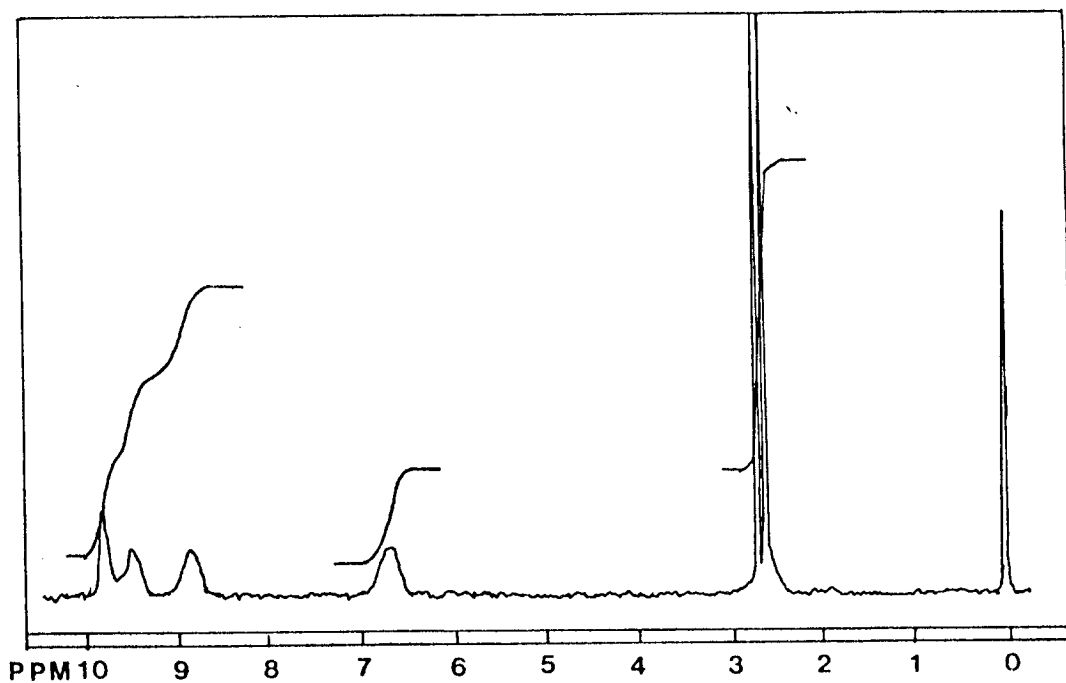


Fig.12. H¹NMR Spectrum of 5-methyl-2-thiobiuret

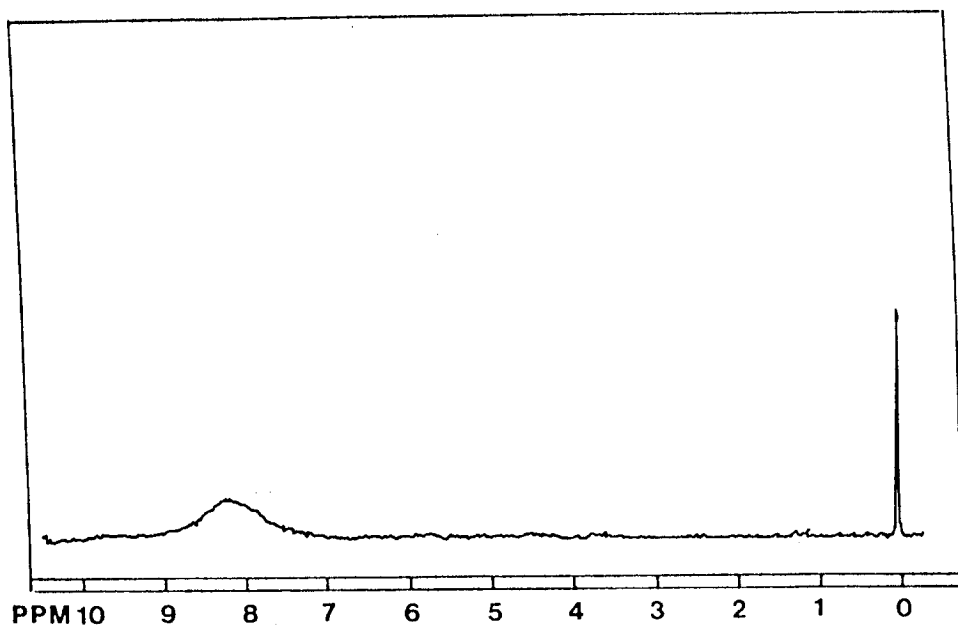


Fig.13. ¹H NMR Spectrum of 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one

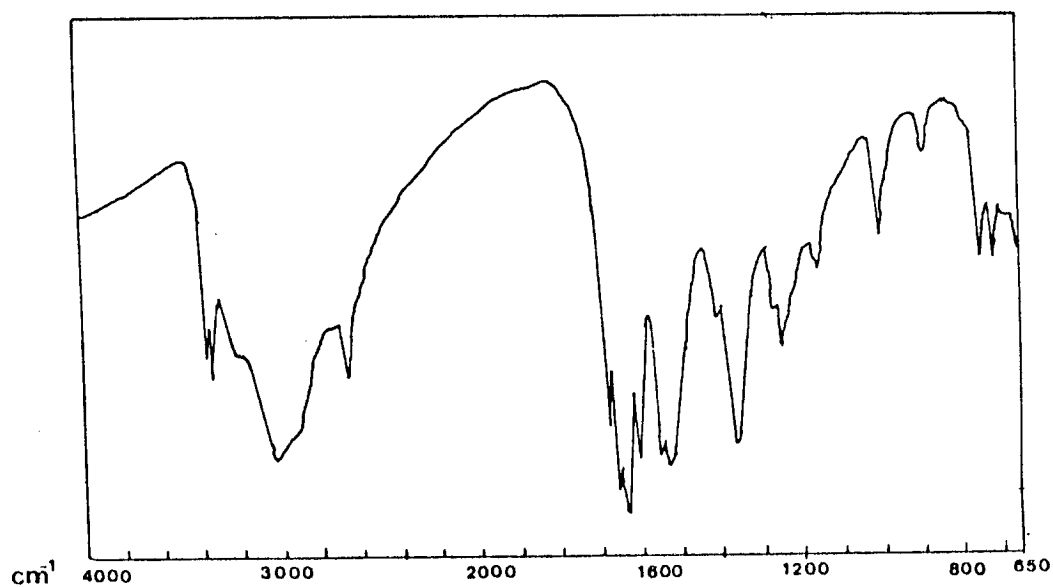


Fig.14. IR Spectrum of 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one

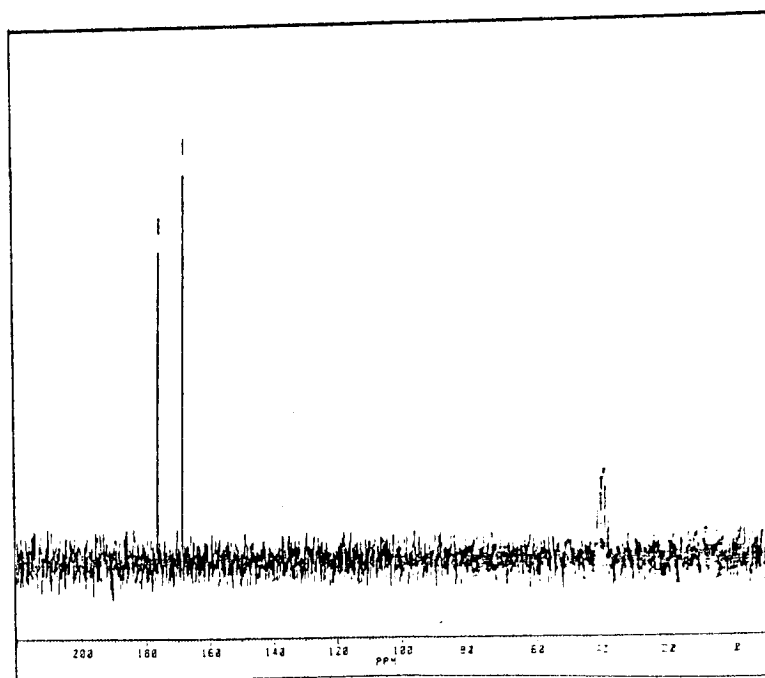


Fig.15. C^{13} NMR Spectrum of 5-amino-2H-1,2,
4-thiadiazole-3-one

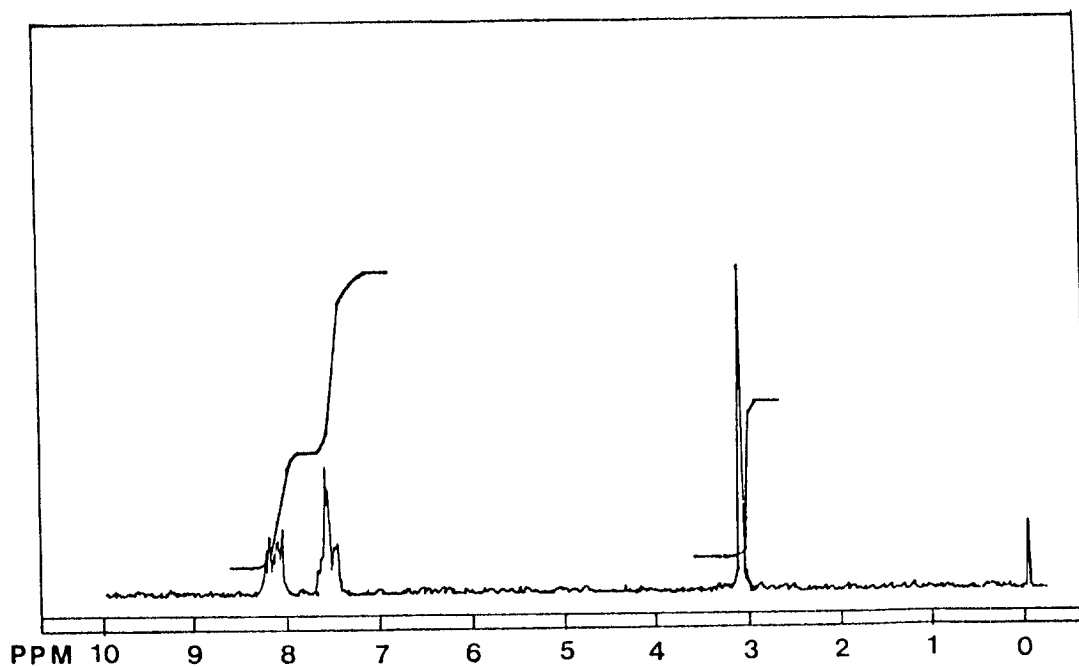


Fig.16. H^1 NMR Spectrum of 5-benzamido-2-methyl-1,2,4-
thiadiazole-3-one

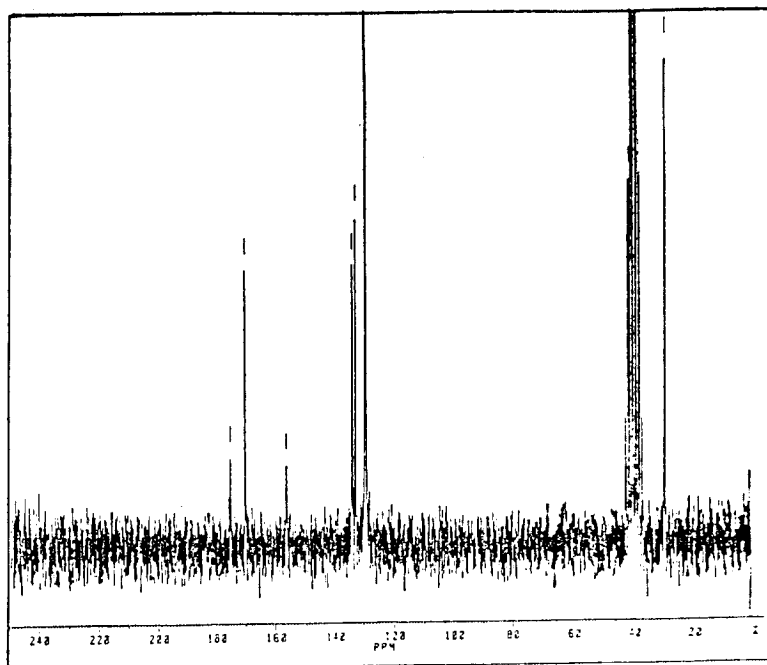


Fig.17. C^{13} NMR Spectrum of 5-benzamido-2-methyl-1,2,4- thiadiazole-3-one

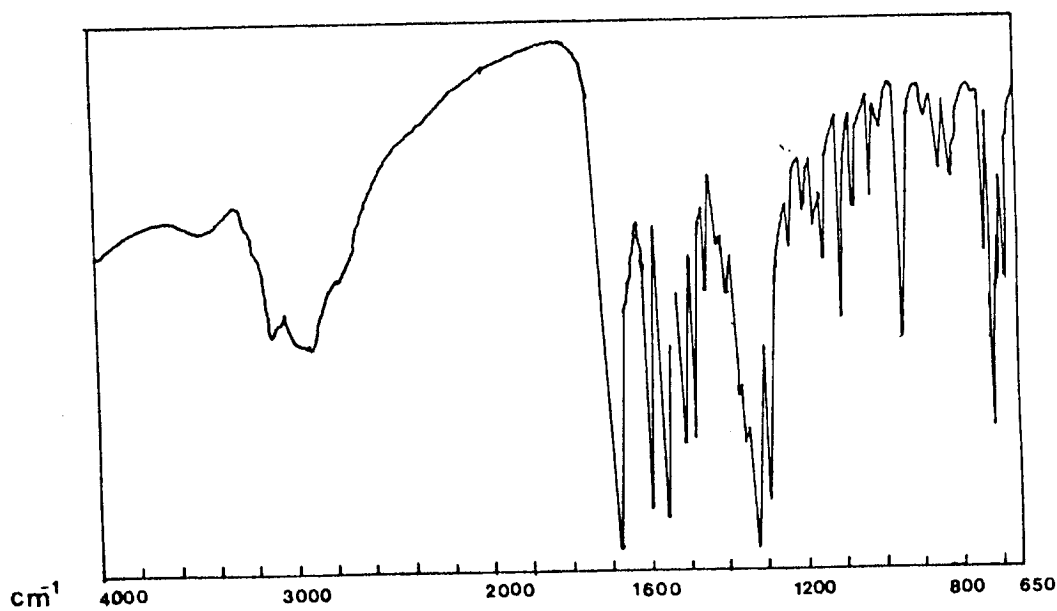


Fig.18. IR Spectrum of 5-benzamido-2-methyl-1,2,4- thiadiazole-3-one

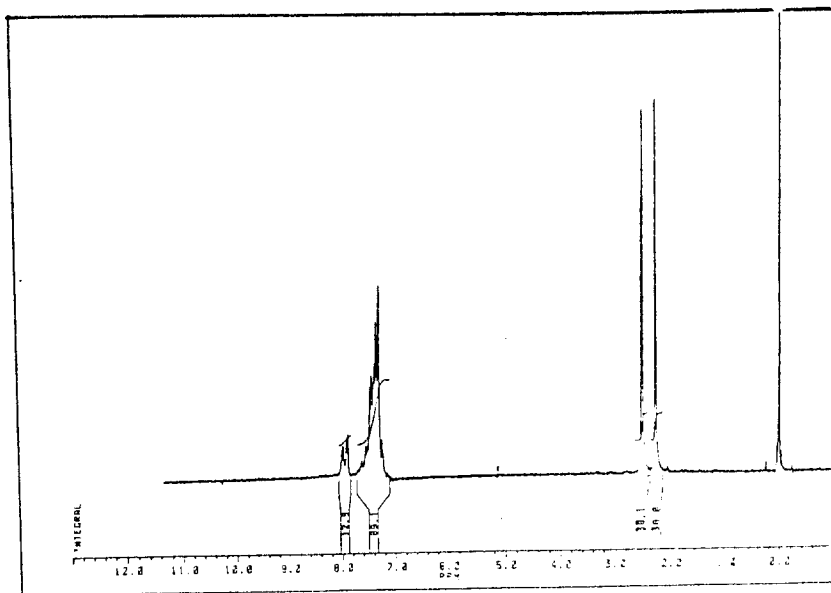


Fig.19. ^1H NMR Spectrum of 5-(O-methylbenzamido)-
2-(O-toluy1)-1,2,4-thiadiazole-3-one

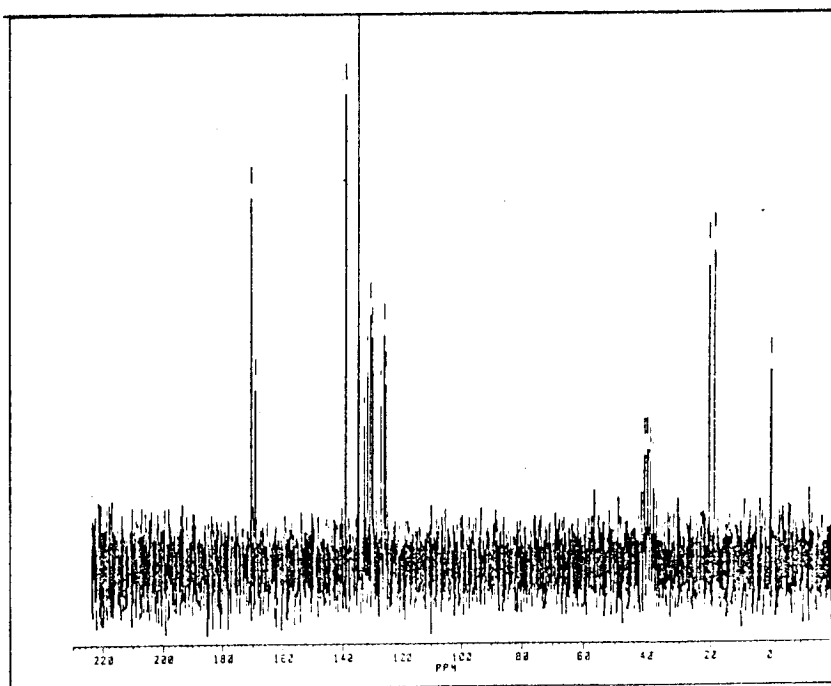


Fig.20. ^{13}C NMR Spectrum of 5-(O-methylbenzamido)-
2-(O-toluy1)-1,2,4-thiadiazole-3-one

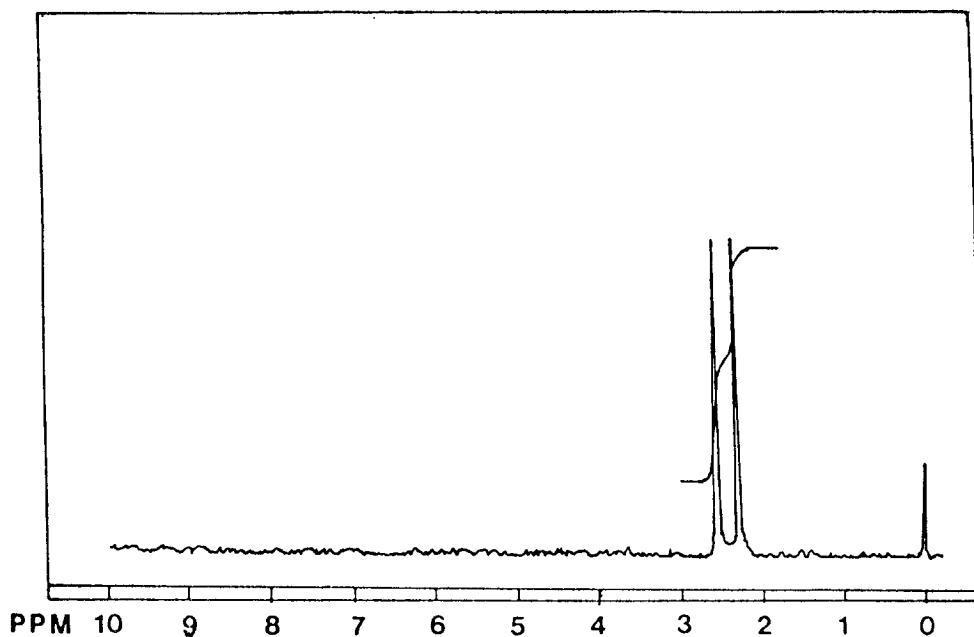


Fig.21 ^1H NMR Spectrum of 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one

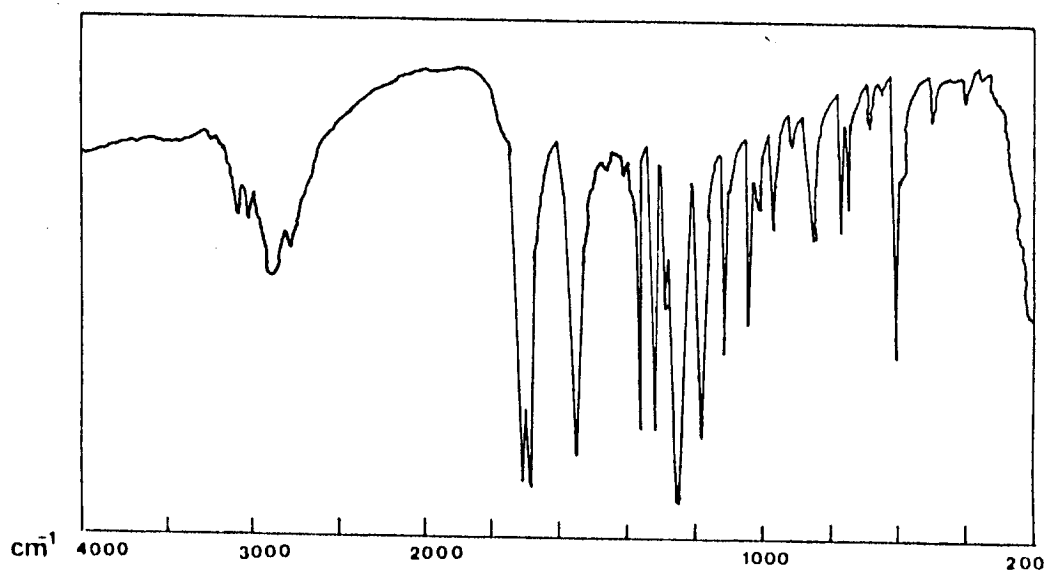


Fig.22. IR Spectrum of 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one

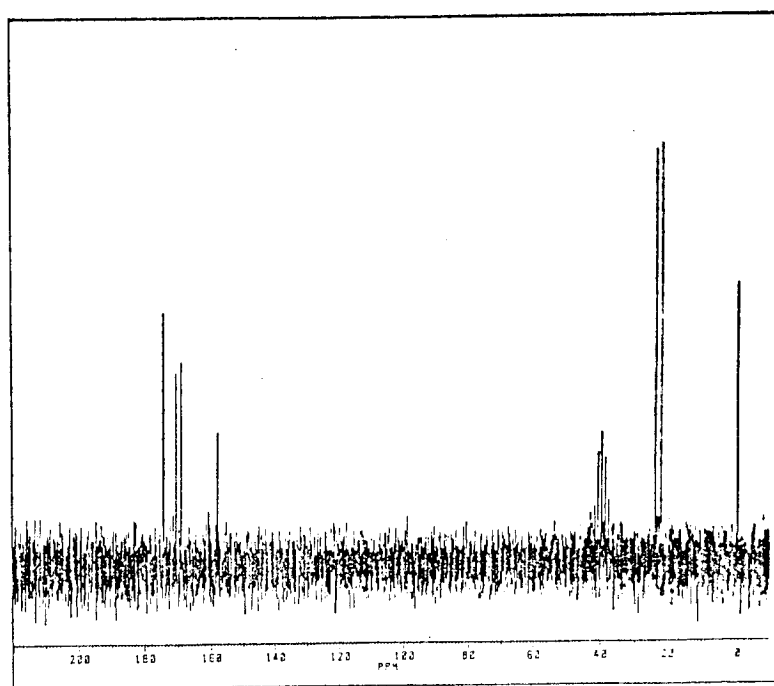


Fig.23. C^{13} NMR Spectrum of 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one

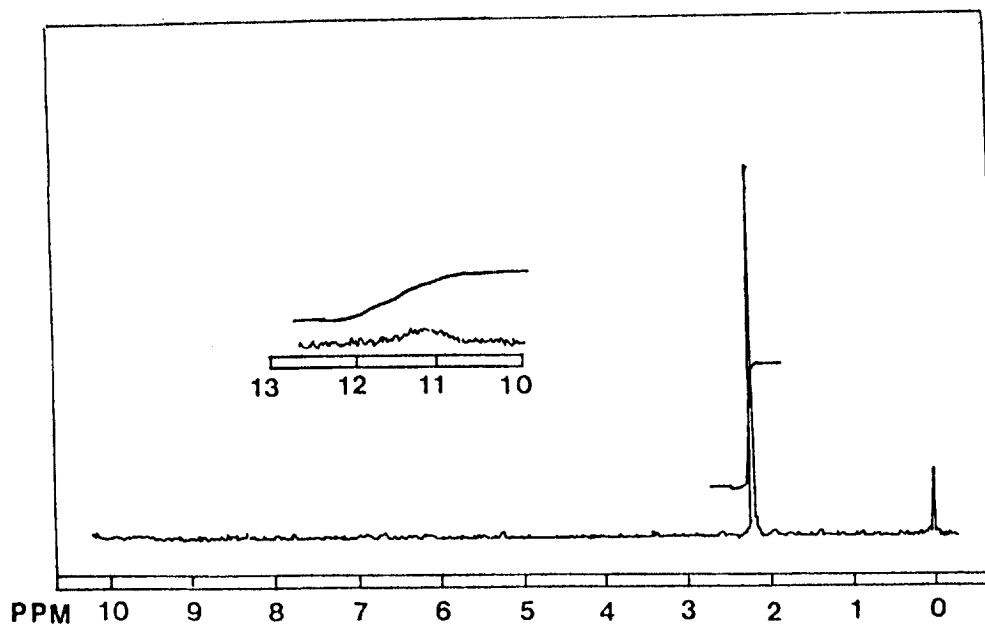


Fig.24. H^1 NMR Spectrum of 5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one

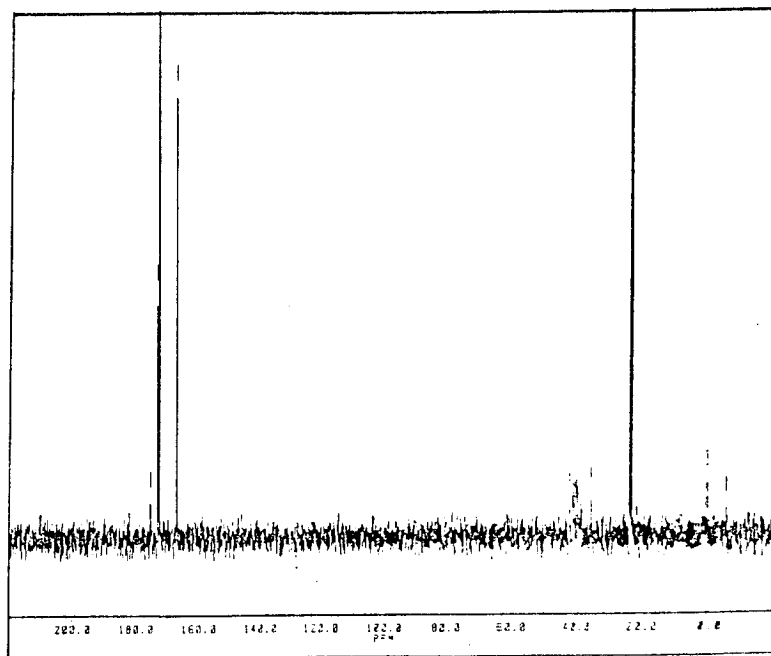


Fig.25. C^{13} NMR Spectrum of 5-acetamido-
1,2,4- thiadiazole-3-one

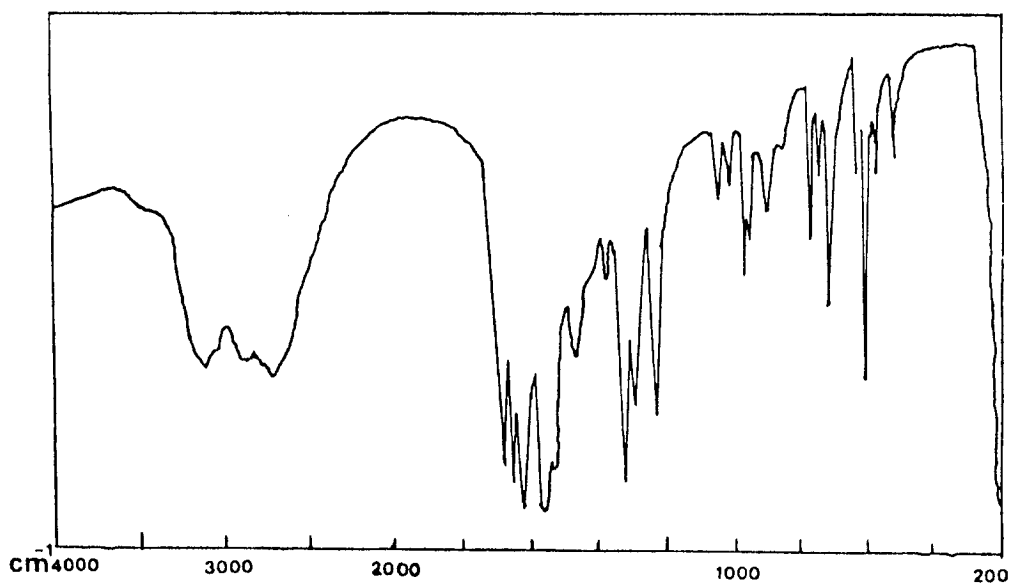


Fig.26. IR Spectrum of 5-acetamido-1,2,4-
thiadiazole-3-one

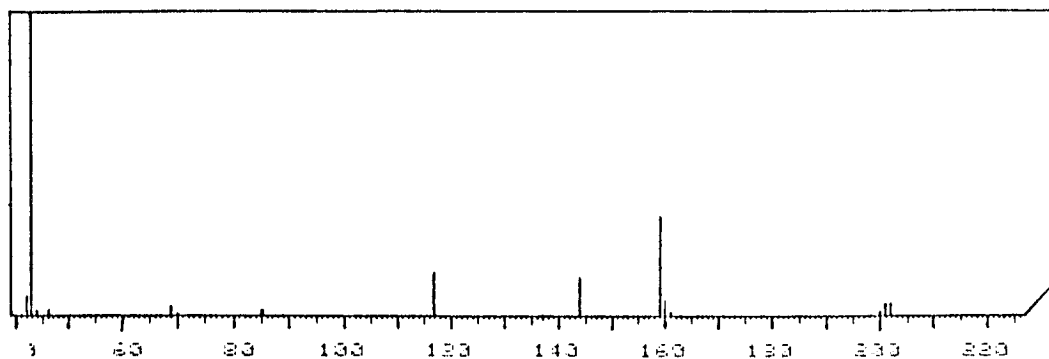


Fig.27. Mass Spectrum of 2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one

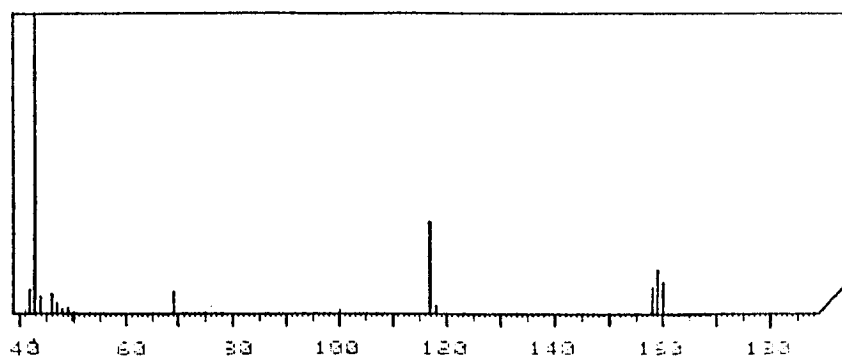


Fig.28. Mass spectrum of 5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one

IV. 결 론

1. 모체 화합물인 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3,5-dione

은 H_2O_2 에 의한 환 형성 반응으로 합성 하였으며 이를 이용하여 5-benzamido-2-methyl-1,2,4-thiadiazole-3-one 을 합성하였다.

2. acetylation 반응은 acetic acid를 용매경 촉매로 acetic anhydride 를 반응물로 하여 합성하였다.

V. 참 고 문 헌

- (1) W. Rohr, A. Fischer and A. Zschocke (Badische Anilin - and Soda Fabrik A.-G) U.S. 3,711,492(1973), CA 78 84420h (1973).
- (2) J. Krenzer (Velsicol Chemical Corp) U.S. 3,818,024(1974), CA 81 120641d(1974).
- (3) J. Krenzer (Velsicol Chemical Corp) U.S. 3,900,485(1975) CA 84 44069t (1974).
- (4) H.G. Wercham, G. Dittrich and P. Held, Ger(East) 1,215,419 (1976) CA 87 23294j(1977).
- (5) Sumitano Chemical Co. Ltd. Jpn. Kokai tokkyo Koho Jp 58,216,777(1983) CA 100 203837f(1984).
- (6) K.H. Pilgram (Shell Oil Co) U.S 4,474,598(1984), CA 102 6501k (1985).
- (7) K.H. Pilgram (Shell International research Maatschappij B.V) Eur. Pat. Ep 199,928 CA 102 166733r(1985).
- (8) W. Rohr, A. Fischer (Badische Anilin - and Soda Fabrik A. - G) Ger. Offen. 2,109,755 CA 78 164674p(1973).
- (9) K. Fredrick and A.T. Sheila J. Chem. Soc. 1962, 4191-4200.
- (10) G.R. Revankar and K.R. Robins (ICN Pharmaceutics, Inc.) U.S. 4,093,624(1978), CA 89 180309b.

- (11) T.L. Chwang, J. Newec and A.D. Welch (Div. Pharmacol St.
Jude Children's Res. Hosp, Memphis, TN 3810r USA
J. Carbohydr, Nucleosides, Nudeotides, 1980, 7(3)
159-66 (Eng.) CA 94 65978k (1980).
- (12) Showa Renko K,K, Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp 58 96071(1983)
CA 99 105245f (1983).
- (13) Mitoui Toatsu Chemicals Inc. Jpn. Kokai Tokkyo Koho Jp 58
78,865(1983) CA 99 105244e (1983).
- (14) K. Frederick and A.T. Sheila (Univ. London) J. Chem. Soc.
1958, 379-86 CA 52 11016f(1958).
- (15) D.L. Klayman, R.J. Shine and J.D. Bower J. Org. Chem. 37,
1532(1972).
- (16) G. Kangars and V.L. Rizzo (Exp. Agric Sci., Upjohn Co.,
Kalamazoo, MI 49001 USA). J. Org. Chem. 1979, 44(22)
3840-3 CA 91 193235r (1979).
- (17) K. Frederick (Univ. - London) J. Chem. Soc., 1956, 4524-
31.
- (18) K. Suiju, U. Yasufumi, F. Kazuidis, T. Kouhei and S.
Masayuki, J. Org. Chem. 1980, 45, 1473-77.
- (19) Roussel-UCLAF Fr. Demande 2,287,454 (Cl. Co7F9/65) 07
May 1976, Appl. 74/34,268, 11 Oct. 1974 ; 16pp
CA 86 89828x(1976).

- (20) Roussel-UCLAF - Fr. Demande 2,345,458 (Cl. Co7 F9/65)
21, Oct. 1977, Appl 73/38,223, 26 Oct. 1973 ; 13pp
CA 89 24322V (1977).
- (21) L. Taliani and J. Perronnet (Cent. Rech, Roussel-UCLAF
93230 Romainville, Fr) J. Heterocycl. Chem. 1979,
16(5), 961-71 CA 92 6471a(1979).

A Study of Synthesis of derivatives of 5-amino-2H-
1,2,4-thiadiazole-3-one

Lee Hang Kwon

Department of Chemistry, Granduated School
Chungnam National University
Taejeon, Korea

(Supervised by Professor Nam Suk Cho)

(Abstract)

5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one derivative, 5-benzamido-2-methyl-1,2,4-thiadiazole-3-one, which is expected to have herbicidal activity, have been synthesized by oxidative ring cleasure by hydrogen peroxide in basic solution. Their structures are identified with NMR, IR, elemental analysis.

2-acetyl-5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one and 5-acetamido-1,2,4-thiadiazole-3-one have been synthesized by 5-amino-2H-1,2,4-thiadiazole-3-one and acetic anhydride under the acetic acid solvent at 90-100 centigrade. There structures are identified with NMR, IR, Elemental analysis and Mass Spectrum.

감사의 글

먼저 본 논문이 나올수 있도록 많은 질책과 세심한 배려로 이끌어 주신 지도교수 조남숙 교수님께 진심으로 감사 드립니다.

그리고 본 논문이 완성되도록 심사해 주시고, 조언을 해 주신 한명희 교수님, 권기성 교수님께도 많은 감사를 드리며 화학과의 여러 교수님께도 감사 드립니다.

학교 생활에 많은 조언을 주신 과사무실 조교 선생님들께도 감사를 드리며 실험실에서 고락을 같이한 여러 선생님들께도 감사드립니다.

끝으로 어려운 생활속에서도 참고 사랑으로 뒷바라지 해주신 부모님과 누나들에게 이 영광을 돌립니다.

1989 년 1 월 일

권 이 향